

ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕСПЕРИДИНА И КУРКУМИНА В УСЛОВИЯХ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Воронков, С.А. Нигарян, Д.И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

В статье представлены результаты изучения ноотропной активности гесперицина и куркумина в условиях фокальной ишемии головного мозга. Исследование проводилось на крысах-самцах линии Wistar, которым воспроизводили фокальную ишемию методом необратимой окклюзии правой средней мозговой артерии. Гесперидин и куркумин, препарат сравнения (мексидол) вводили на следующие сутки после операции интрагастрально в дозе 100 мг/кг и далее в течение трех дней. Ноотропная активность соединений изучалась на моделях оценки памяти и когнитивных функций – методика избегания пассивной (УРПИ) и активной (ТЭИ) сред. Изучалось влияние данных соединений на уровень образования лактата, пирувата, а также степень некроза. В ходе исследования установлено, что на фоне фокальной церебральной ишемии применение гесперицина способствовало сохранению памятного следа у крыс, снижению концентрации лактата и пирувата, а также зоны некроза. В то же время введение животным куркумина значимого влияния на изменение изучаемых параметров не оказало. Результаты экспериментальных данных свидетельствуют о возможности дальнейшего углубленного изучения гесперицина на предмет церебропротекторной и ноотропной активности.

Ключевые слова: ишемия, некроз, флавоноиды, мексидол, гесперидин, куркумин.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-107-111

STUDY OF HESPERIDINE AND CURKUMIN NOOTROPIC ACTIVITY UNDER THE CONDITIONS OF FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA

A.V. Voronkov, S.A. Nigaryan, D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – affiliate of the FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology

The article presents the results of the study of the nootropic activity of hesperidin and curcumin in conditions of focal cerebral ischemia. Studies were conducted on Wistar male rats, which reproduced the focal ischemia of the right middle cerebral artery. Experimental compounds and the reference drug (Mexidol) are administered intragastrally at the next day after surgery at a dosage of 100 mg/kg for three days. Researched using memory and cognitive assessment models – the method of avoiding passive (passive avoidance reaction) and active (TEA) environments. The effect of these compounds on the level of formation of lactate, pyruvate, and the degree of necrosis was studied. Against the background of focal cerebral ischemia, hesperidin significantly improved the studied parameters, curcumin did not show a positive effect on all the studied parameters, and therefore inferior to the heotropic activity on nootropic activity. The results of experimental data suggest the possibility of further in-depth study of hesperidin for cerebroprotective and nootropic activity.

Key words: ischemia, necrosis, flavonoids, mexidol, hesperidin, curcumin.

Инсульт представляет собой гетерогенный клинический синдром, который после сердечно-сосудистых заболеваний является основной причиной смертности и нетрудоспособности во всем мире [18]. В 85 % случаев встречается ишемический инсульт, обусловленный окклюзией церебральных сосудов, приводящей к инфаркту мозга [20]. К одним из последствий инсульта относят когнитивную дисфункцию, которая варьирует от минимальных расстройств памяти и восприятия до деменции. Как известно, когнитивный дефицит развивается в остром периоде инсульта, а впоследствии продолжает прогрессировать, ухудшая качество жизни пациентов [7, 6].

В терапии церебральной ишемии основополагающую роль играют две основных стратегии:

реперфузия – тромболитическая терапия и нейропротекция – «защита» нейронов от ишемии, сохранение их структурной целостности и функциональной активности. Несмотря на то, что реперфузионная терапия является наиболее эффективной, она имеет ряд ограничений в применении, в том числе в связи с ограниченностью фактора времени [10]. Недавние исследования в вопросе о постинсультной реабилитации укрепили идею о том, что церебропротективное воздействие в сочетании со специфической терапией может снизить частоту инвалидизации после перенесенного инсульта [14, 15]. Таким образом, актуальным для исследователей является поиск соединений, способных минимизировать последствия острых нарушений мозгового кровообращения, улучшая когнитивные процессы лиц, перенесших инсульт.

Согласно литературным данным, существует ряд веществ, способных оказывать влияние на звенья патогенеза ишемического инсульта [12, 17]. Наибольший интерес представляют вещества растительного происхождения. Это связано, прежде всего, с минимальными побочными действиями на организм, мягким «накопительным» эффектом, возможностью их применения в комплексной терапии [11].

К подобным соединениям можно отнести вещества растительного происхождения – гесперидин и куркумин. Доказано, что гесперидин проявляет антиоксидантные свойства, улучшает митохондриальную функцию [15]. Куркумин обладает антиоксидантной, антихолинэстеразной, а также антидиабетической активностью [13]. Данные сведения послужили основанием для включения упомянутых выше соединений в структуру экспериментального исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить ноотропные свойства гесперидина и куркумина, а также их влияние на энергообмен головного мозга в условиях церебральной ишемии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент был проведен на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 220–240 г, разделенных на 5 равных групп ($n = 6$). Эксперимент выполнен в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

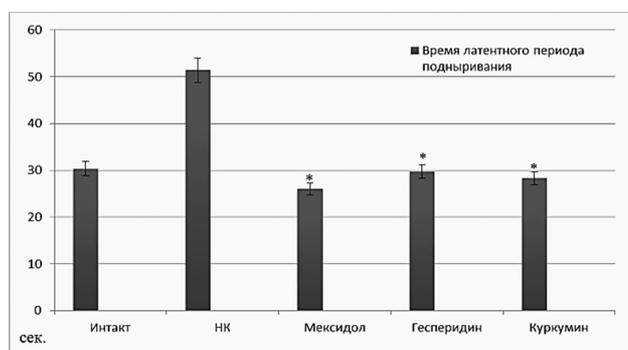
Предварительно животные были рандомизированы по поведенческой активности в тесте условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) и тесте экстраполяционное избегание (ТЭИ). Первая группа крыс – ложнопериорированные (Л/О) животные. Вторая группа животных – группа негативного контроля (НК) – получала 0,9%-й раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Второй и последующим группам крыс воспроизводили ишемию головного мозга методом необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии [3]. В качестве препарата сравнения использован Мексидол (100 мг/кг, Мосхимфарм-препараты, Россия) [19]. Препарат сравнения и исследуемые соединения вводили интрагастрально на следующие сутки после воспроизведения ишемии и далее на протяжении 3 суток. Исследуемые соединения – гесперидин и куркумин – вводили животным в дозе 100 мг/кг. На четвертые сутки после моделирования церебральной ишемии проводили УРПИ и ТЭИ [9, 2]. Далее, крыс декапитировали под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) и проводили оценку изменений следующих показателей: концентрации молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови, величина зоны некроза. Содержание молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с применением

стандартного набора реактивов производства НПФ «Арбис+» (Санкт-Петербург, Россия). Оценку зоны некроза производили трифенилтетразолиевым методом [8]. Обработку результатов эксперимента проводили методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Полученные данные проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. В том случае если данные распределения оказывались нормальными, для сравнения средних использовали ANOVA с апостериорным критерием Ньюмена – Кейсла. В случае ненормального распределения результатов опыта дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Смоделированная в экспериментальных условиях фокальная ишемия головного мозга вызвала некроз мозговой ткани у крыс ($52,38 \pm 3,03$ %), что согласуется с литературными данными [16]. Также у группы крыс НК уровень образования лактата и пирувата, относительно интактной, повысился на 176,85 % ($p < 0,05$) и 99,9 % ($p < 0,05$), соответственно, что говорит о метаболических нарушениях в головном мозге, которые наблюдаются при острых нарушениях мозгового кровообращения [4].

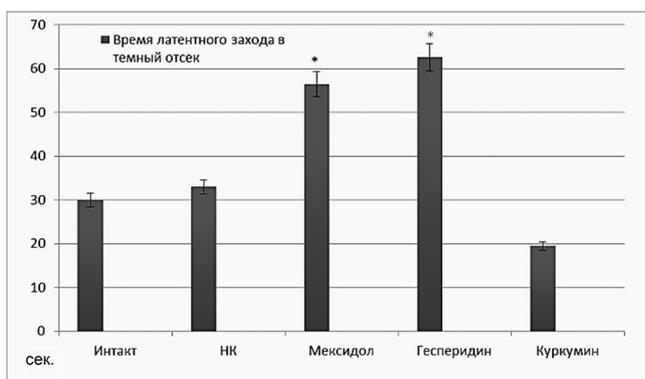
Изучение влияния гесперидина и куркумина на когнитивную деятельность и память проводилось на модели условной реакции пассивного (УРПИ) и активного (ТЭИ) избегания аверсивной среды. Время «подныривания» в тесте экстраполяционного избегания у группы, получавшей мексидол, уменьшилось на 97,7 % ($p < 0,05$) относительно группы крыс НК. После введения животным гесперидина время «подныривания» было сокращено на 72,77 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных НК. Следует отметить положительное влияние куркумина на данный исследуемый показатель: относительно группы крыс НК отмечалось уменьшение времени подныривания на 81,62 % ($p < 0,05$) (рис. 1).



* Статистически значимо относительно НК группы крыс ($p < 0,05$)

Рис. 1. Поведенческая активность экспериментальных животных в тесте «ТЭИ»

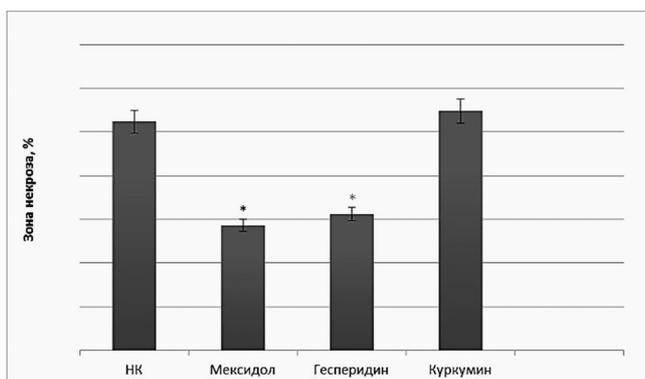
В тесте УРПИ у крыс, получавших мексидол, было установлено увеличение латентного периода первого захода в темный отсек на 71,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой крыс НК. Значительное увеличение времени захода в темный отсек также было замечено у группы, которой вводили гесперидин – на 89,7 % ($p < 0,05$) относительно группы животных НК. При введении животным куркумина статистически значимых изменений не наблюдалось (рис. 2).



*Статистически значимо относительно НК группы крыс.

Рис. 2. Поведенческая активность экспериментальных животных в тесте «УРПИ»

При введении мексидола крысам в течение трех дней наблюдался положительный эффект на степень образования зоны некроза мозговой ткани: уменьшение на 83,5 % ($p < 0,05$) относительно группы крыс НК. Введение гесперидина животным также вызывало уменьшение зоны некроза на 67,57 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных НК (рис. 3).



*Статистически значимо относительно НК группы крыс (критерий Ньюмена – Кейсла; $p < 0,05$).

Рис. 3. Влияние исследуемых соединений и мексидола на некроз мозговой ткани в условиях фокальной ишемии

Следует отметить, что куркумин в этих же условиях не оказывал положительного эффекта на величину зоны некроза головного мозга. При этом в исследованиях зарубежных ученых говорится об уменьшении отека головного мозга на фоне окклюзии средней мозговой артерии, а также положительном влиянии соединения на митохондриальный мембранный потенциал, что может свидетельствовать

о возможности применять куркумин в качестве терапевтического средства при лечении инсульта [21].

У группы крыс НК уровень образования лактата и пирувата составил ($2,99 \pm 0,024$) и ($200,68 \pm 15,601$) мкмоль/л, что статистически значимо в сравнении с группой ложнооперированных животных. Введение исследуемых веществ вызывало уменьшение уровней лактата и пирувата относительно группы животных НК: у группы крыс, получавших гесперидин на 15,8 % ($p < 0,05$) и 81,75 % ($p < 0,05$), у группы, получавшей куркумин, на 9,9 и 33,8 % ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать об улучшении процессов энергообмена в мозговой ткани крыс с ишемией головного мозга [1]. У групп животных, получавших мексидол, содержание лактата и пирувата в крови также было достоверно ниже по сравнению с группой животных негативного контроля, на 16,3 % ($p < 0,05$) и 73 % ($p < 0,05$) (табл.).

Влияние гесперидина, куркумина и мексидола на уровень образования лактата, пирувата в ткани головного мозга на фоне фокальной ишемии

Показатель	Л/О	НК	Мексидол	Гесперидин	Куркумин
Лактат, ммоль/л	$1,08 \pm 0,10$	$2,990 \pm 0,024^*$	$2,570 \pm 0,161^\#$	$2,590 \pm 0,099^\#$	$2,720 \pm 0,125^\#$
Пируват, мкмоль/л	$100,380 \pm 1,144$	$200,680 \pm 15,601^*$	$116,000 \pm 4,986^\#$	$110,410 \pm 7,769^\#$	$149,950 \pm 2,817^{*\#}$

*Статистически достоверно относительно ЛО группы крыс (критерий Ньюмена – Кейсла; $p < 0,05$);

^\# статистически достоверно относительно НК группы крыс (критерий Ньюмена – Кейсла; $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изучаемые вещества улучшают когнитивные процессы головного мозга в условиях ишемии (гесперидин в тестах УРПИ и ТЭИ, куркумин – ТЭИ). Мексидол и гесперидин улучшают энергообмен головного мозга и предупреждают его от развития лактатацидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Воспроизведение фокальной ишемии головного мозга вызывает некроз мозговой ткани у крыс (52,38 %), а также когнитивные нарушения, что подтверждается в тестах УРПИ и ТЭИ, проведенных после операции. Метаболизм и энергообмен головного мозга ухудшаются, о чем свидетельствует увеличение уровня лактата и пирувата, 176,85 % ($p < 0,05$) и 99,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

2. Введение крысам мексидола (100 мг/кг) приводило к улучшению исследуемых биохимических показателей относительно группы крыс НК (снижение лактата в крови на 16,3 %, пирувата – на 73 % ($p < 0,05$), а также уменьшение зоны некроза головного мозга у животных на 83,5 % ($p < 0,05$).

3. Гесперидин уменьшал степень некротизированности мозговой ткани на 67,57 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой крыс НК, тогда как куркумин не оказывал положительного действия на исследуемый параметр. Гесперидин снижал образование лактата и пирувата на 15,83 % ($p < 0,05$) и 81,75 % ($p < 0,05$), кукумин на 9,9 % ($p < 0,05$) и 33,8 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о перспективности дальнейшего углубленного изучения гесперидина на предмет ноотропной и церебропротективной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевская Л.А., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д. Функциональное состояние эндотелия и оценка тканевой гипоксии на момент развития у пациентов транзиторной ишемической атаки // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17 (2). – С. 30–36. – doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-30-36.

2. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.

3. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия мозговых сосудов на различных моделях его ишемического повреждения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

4. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Щеголев А.В. Метаболическая терапия при ишемическом инсульте // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2018. – Т. 7 (1). – С. 44–52. – doi:10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52.

5. Кандыба Д.В. Ошибки в амбулаторной неврологической практике. Часть II // Российский семейный врач. – 2015. – Т. 19 (1). – С. 13–20.

6. Катаева Н.Г., Корнетов Н.А., Караева Е.В., и др. Когнитивные нарушения после инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – Т. 1. – С. 37–41. – doi: 10.14412/2074-2711-2010-68.

7. Киспаева Т.Т., Скворцова В.И. Ранние критерии диагностики когнитивной дисфункции у больных с первым церебральным инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение Инсульт). – 2008. – № 23. – С. 7–9.

8. Назарова Л.Е., Дьякова И.Н. Влияние кислоты феруловой на зону некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 133–135.

9. Тушмалова Н.А., Прагина Л.Л., Мальцева Е.Л., и др. Влияние малых доз Полидана на условный рефлекс пассивного избегания у крыс // Вестник Московского университета. – 2008. – № 4. – С. 3–7.

10. Чифранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112 (4). – С. 49–52.

11. Aye M.M., Aung H.T., Sein M.M., Armijos C. A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar

Medicinal Plants // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24 (2). – doi: 10.3390/molecules24020293.

12. Fang X., Li Y., Qiao J., Guo Y., Miao M. Neuroprotective effect of total flavonoids from *Ilex pubescens* against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 16 (5). – P. 7439–7449. – doi: 10.3892/mmr.2017.7540.

13. Gaur V., Aggarwal A., Kumar A. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats // *Indian J Exp Biol*. – 2011. – Vol. 49 (8). – P. 609–618.

14. Hermann D.M., Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation // *Lancet Neurol*. – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 369–380. – doi: 10.1016/S1474-4422(12)70039-X.

15. Kalaycıoğlu Z., Gazioglu I., Erim F.B. Comparison of antioxidant, anticholinesterase, and antidiabetic activities of three curcuminoids isolated from *Curcuma longa L.* // *Nat Prod Res*. – 2017. – Vol. 31 (24). – P. 2914–2917. – doi: 10.1080/14786419.2017.1299727.

16. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – P. 1–22. – doi: 10.1007/s00401-018-1930-z.

17. Liu Y., Yang H., Jia G., Li L., Chen H., Bi J., Wang C. The synergistic neuroprotective effects of combined rosuvastatin and resveratrol pretreatment against cerebral ischemia/reperfusion injury // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – Vol. 27 (6). – P. 1697–1704. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.033.

18. Shea-Shumsky N.B., Schoeneberger S., Grigsby J. Executive functioning as a predictor of stroke rehabilitation outcomes // *The Clinical Neuropsychologist*. – 2019. – P. 1–19. – doi: 10.1080/13854046.2018.1546905.

19. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 1–10. – doi: 10.3897/rrpharmacology.4.26519.

20. Wiesmann M., Nikoubashman O. Insult – Stroke // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2019. – Vol. 144 (2). – P. 93–100. – doi: 10.1055/s-0043-109378.

21. Zhang Y., Yan Y., Cao Y., et al. Potential therapeutic and protective effect of curcumin against stroke in the male albino stroke-induced model rats // *Life Sciences*. – 2017. – Vol. 183. – P. 45–49. – doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.023.

REFERENCES

1. Vasilevskaya L.A., Nechipurenko N.I., Pashkovskaya I.D. Funkcional'noe sostoyanie endotelija i ocenka tkanevoi gipoksii na moment razvitiya u pacientov tranzitornoj ishemicheskoi ataki [Functional state of endothelium and assessment of tissue hypoxia at the time of development of transient ischemic attack in patients]. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikroциркуляция* [Regional blood circulation and microcirculation], 2018, vol. 2 (17), pp. 30–36, doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-30-36. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganesyana E.T., Pozdnyakov D.I. Izuchenie vliyaniya substancii ATACL na fizicheskoe i psichicheskoe sostoyanie zhivotnyh v usloviyah dlitel'nyh istoshchayushchih nagruzok [Study of the effect of the substance ATACL on the physical and mental state

of animals under conditions of prolonged exhausting loads]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 3. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Izuchenie vazodilatoruyushchei i antitromboticheskoi funktsii endoteliya mozgovykh sosudov na razlichnykh modelyakh ego ishemicheskogo povrezhdeniya [Study of vasodilating and antithrombotic functions of the endothelium of cerebral vessels in various models of ischemic damage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 5. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Zavalij L.B., Petrikov S.S., Shchegolev A.V. Metabolicheskaya terapiya pri ishemicheskome insul'te [Metabolic therapy for ischemic stroke] *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'» [Zh. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine]*. 2018, vol. 1 (7), pp. 44–52, doi:10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kandyba D.V. Oshibki v ambulatornoi nevrologicheskoi praktike. CHast' II [Errors in outpatient neurological practice. Part II]. *Rossiiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2015, vol. 1 (19), pp. 13–20. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Kataeva N.G., Kometov N.A., Karavaeva E.V., et al. Kognitivnye narusheniya posle insul'ta [Cognitive impairment after a stroke]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics], 2010, vol. 1, pp. 37–41, doi: 10.14412/2074-2711-2010-68. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Kispaeva T.T., Skvorcova V.I. Rannie kriterii diagnostiki kognitivnoi disfunktsii u bol'nykh s pervym cerebral'nym insul'tom [Early criteria for the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with first cerebral stroke]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova (prilozhenie Insul't)* [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov (application Stroke)], 2008, no. 23, pp. 7–9. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Nazarova L.E., D'yakova I.N. Vliyanie kisloty ferulovoy na zonu nekroza, vznikayushchego v rezul'tate okklyuzii srednej mozgovoy arterii [The effect of ferulic acid on the area of necrosis resulting from occlusion of the middle cerebral artery]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2011, no. 3, pp. 133–135. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Tushmalova N.A., Pragina L.L., Mal'ceva E.L., et al. Vliyanie mal'kh doz Polidana na uslovnyy refleks passivnogo izbeganiya u krysa [The effect of low doses of Polydan on the conditioned reflex of passive avoidance in rats]. *Vestnik Moskovskogo universiteta* [Bulletin of Moscow University], 2008, no. 4, pp. 3–7. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Chefranova Zh.Yu., Makotrova T.A., Udachin V.A., Koledinceva E.V. Ocenka effektivnosti primeneniya meksidola v sochetanii s tromboliticheskoi terapiiej u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom [Evaluation of the effectiveness of mexidol

in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov], 2012, no. 4 (112), pp. 49–52. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Aye M.M., Aung H.T., Sein M.M., Armijos C. A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar Medicinal Plants. *Molecules*, 2019, no. 2 (24), doi: 10.3390/molecules24020293.

12. Fang X., Li Y., Qiao J., et al. Neuroprotective effect of total flavonoids from *Ilex pubescens* against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats // *Molecular Medicine Reports*, 2017, no. 5 (16), pp. 7439–7449, doi: 10.3892/mmr.2017.7540.

13. Gaur V., Aggarwal A., Kumar A. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats. *Indian J Exp Biol.*, 2011, no. 8 (49), pp. 609–618.

14. Hermann D.M., Chopp M. Promoting brain remodeling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. *Lancet Neurol.*, 2012, no. 4 (11), pp. 369–380, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70039-X.

15. Kalaycıoğlu Z., Gazioğlu I., Erim F.B. Comparison of antioxidant, anticholinesterase, and antidiabetic activities of three curcuminoids isolated from *Curcuma longa L.* *Nat Prod Res.* 2017, no. 24 (31), pp. 2914–2917, doi: 10.1080/14786419.2017.1299727.

16. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy. *Acta Neuropathologica*, 2018, pp. 1–22, doi: 10.1007/s00401-018-1930-z.

17. Liu Y., Yang H., Jia G., et al. The Synergistic Neuroprotective Effects of Combined Rosuvastatin and Resveratrol Pretreatment against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2018, no. 6 (27), pp. 1697–1704, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.033.

18. Shea-Shumsky N.B., Schoeneberger S., Grigsby J. Executive functioning as a predictor of stroke rehabilitation outcomes. *The Clinical Neuropsychologist*, 2019, pp. 1–19, doi: 10.1080/13854046.2018.1546905.

19. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2018, no. 2 (4), pp. 1–10, doi: 10.3897/rpharmacology.4.26519.

20. Wiesmann M., Nikoubashman O. Insult – Stroke. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019, no. 2 (144), pp. 93–100, doi: 10.1055/s-0043-109378.

21. Zhang Y., Yan Y., Cao Y., et al. Potential therapeutic and protective effect of curcumin against stroke in the male albino stroke-induced model rats. *Life Sciences*, 2017, vol. 183, pp. 45–49, doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.023.

Контактная информация

Воронков Андрей Владиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prohor77@mail.ru